

(8)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-171775

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月29日

(51) IntCl.⁸

識別記号

F I

A 6 1 K 31/52

A 6 1 K 31/52

9/26

9/26

47/30

47/30

C

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-235406

(22) 出願日 平成10年(1998) 8月21日

(31) 優先権主張番号 特願平9-281172

(32) 優先日 平 9 (1997) 9月30日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000226404

日研化学株式会社

東京都中央区築地 5 丁目 4 番14号

(72) 発明者 奥村 睦男

埼玉県大宮市北袋町 1 丁目346番地 日研

化学株式会社大宮研究所内

(72) 発明者 鎌倉 稔

埼玉県大宮市北袋町 1 丁目346番地 日研

化学株式会社大宮研究所内

(72) 発明者 春原 政明

埼玉県大宮市北袋町 1 丁目346番地 日研

化学株式会社大宮研究所内

(54) 【発明の名称】 テオフィリン徐放性錠剤

(57) 【要約】

【課題】 1日1回投与が可能であり、調製が容易なテオフィリン徐放性錠剤を提供する。

【解決手段】 主としてテオフィリンから成る素顆粒が疎水性物質及び可塑性賦形剤から成るコーティング被膜、またはコーティング被膜中に更に腸溶性高分子物質を含有してなる被膜によって一層以上に被覆された被覆顆粒とされており、該被覆顆粒が崩壊性賦形剤と共に圧縮成形されていることを特徴とするテオフィリン徐放性錠剤。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 主としてテオフィリンから成る素顆粒が疎水性物質及び可塑性賦形剤から成るコーティング被膜によって一層以上に被覆された被覆顆粒とされており、該被覆顆粒が崩壊性賦形剤と共に圧縮成形されていることを特徴とするテオフィリン徐放性錠剤。

【請求項 2】 主としてテオフィリンから成る素顆粒が疎水性物質、腸溶性高分子物質及び可塑性賦形剤から成るコーティング被膜によって一層以上に被覆された被覆顆粒とされている請求項 1 記載のテオフィリン徐放性錠剤。

【請求項 3】 主としてテオフィリンから成る素顆粒が硬度の高いものであり、その粒子径が $50 \sim 1700 \mu\text{m}$ であることを特徴とする請求項 1 または請求項 2 記載のテオフィリン徐放性錠剤。

【請求項 4】 被覆顆粒が二層に被覆されたものであることを特徴とする請求項 1 ないし請求項 3 記載のテオフィリン徐放性錠剤。

【請求項 5】 被覆顆粒が被膜組成または被覆量の異なる二種以上の被覆顆粒の混合物である請求項 1 ないし請求項 4 記載のテオフィリンの徐放性錠剤。

【請求項 6】 被膜の疎水性物質がエチルセルロース、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマーまたはアミノアルキルメタアクリレートコポリマー等の水不溶性高分子物質である請求項 1 ないし請求項 5 記載のテオフィリン徐放性錠剤。

【請求項 7】 被膜の可塑性賦形剤がクエン酸トリエチル、グリセリン脂肪酸エステル、セタノール、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油またはカルナバロウである請求項 1 ないし請求項 6 記載のテオフィリン徐放性錠剤。

【請求項 8】 被膜の腸溶性高分子物質がメタアクリル酸コポリマーまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである請求項 1 ないし請求項 7 記載のテオフィリン徐放性錠剤。

【請求項 9】 被覆顆粒に占める被膜の量が素顆粒 100 重量%に対して $5 \sim 50$ 重量%である請求項 1 ないし請求項 8 記載のテオフィリン徐放性錠剤。

【請求項 10】 崩壊性賦形剤の量がテオフィリンに対して $1 \sim 25$ 重量%である請求項 1 ないし請求項 9 記載のテオフィリン徐放性錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はテオフィリンの徐放性錠剤に関し、更に詳しくは、マルチユニットタイプの徐放性錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 テオフィリンは気管支喘息の対症療法剤として繁用されている有用な薬物であり、その有効血中濃度範囲は約 $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ であることが知られている。しかし、テオフィリンの血中濃度が $20 \mu\text{g/ml}$ を超

えると、時には心血管系および中枢神経系に対して重篤な副作用が現れることが指摘されており、また、個人間における血中濃度の較差が大きく、かつ各種病態（心不全、肝臓、腎臓疾患等）、年齢差、喫煙の有無等によっても大きく影響される。更に、テオフィリンはその生物学的半減期が成人で約 6 時間と短く、有効血中濃度を維持するためには 1 日 4 回の投与が必要とされるが、このような頻回投与は患者にとって煩わしいこととなり、患者のコンプライアンスを低下させ、より病態を悪化させることになる。特に気管支喘息の発作は明け方に起こることが多く、就寝前に服用しただけではその発作を十分に予防することができないため、明け方近くに再び服用する必要がある。このため、従来から徐放性のテオフィリン製剤を開発するための努力が続けられており、既にいくつかの製剤が市販されるに至っている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 これまでに知られているテオフィリン徐放性製剤には、不溶性の合成樹脂または脂質からなるマトリックス中に薬効成分を分散させて徐放化するタイプのもの（例えば特開昭 56-122311 号、米国特許第 4590062 号等）、カプセル、錠剤中に数種の異なる放出速度を有する小粒子（ビーズ）が含まれていて、これら小粒子が核の周囲に活性成分の層と不溶性脂質の層とが交互に形成されてなる構造をもつタイプのもの（例えば米国特許第 3872998 号等）等がある。これらテオフィリン徐放性製剤の中には既に市販されているものがあるが、それぞれ実用上無視できない欠点を有しており、いずれのタイプのものも徐放性製剤として未だ完全なものとは称しがたい。

【0004】 即ち、前者のタイプの製剤は薬効成分を分散させるための担体・賦形剤の比率が 50% 以上にも達するため、薬効成分の含量の低下並びに錠剤の大型化は避けられず、また薬効成分の放出が不完全になるという欠点がある。また後者のタイプの製剤はその調製に複雑な操作を必要とするために高度の熟練を必要とし、製造コストも高くなるなどの欠点がある。

【0005】 本発明者らは、先にテオフィリンの徐放性製剤に関して、特公昭 57-53325 号、特開平 3-193733 号ならびに特公平 07-29927 号に報告してきたが、更に 1 日 1 回投与が可能であり、調製が容易なマルチユニットタイプの製剤について鋭意研究を重ねた結果、錠剤の大きさを従来のテオフィリン製剤と比較して小型の錠剤にでき、しかも優れた徐放性効果を有する錠剤が得られることを見出し本発明を完成するに至った。

【0006】

【発明の実施の形態】 本発明は、主としてテオフィリンから成る素顆粒が疎水性物質及び可塑性賦形剤から成るコーティング被膜、またはコーティング被膜中に更に腸溶性高分子物質を含有してなる被膜によって一層以上に

被覆された被覆顆粒とされており、該被覆顆粒が崩壊性賦形剤と共に圧縮成形されていることを特徴とするテオフィリン徐放性錠剤に関する。本発明において使用される、主としてテオフィリンから成る素顆粒は、素顆粒中の大部分がテオフィリンから成る比較的硬度の高いもので、粒子径が50～1700 μ m、好ましくは355～1400 μ m、特に好ましくは425～1000 μ mのものが用いられる。具体的には、テオフィリンおよび、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素のような滑沢剤、更に例えばラウリル硫酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリンのような溶解補助剤から成り、テオフィリン100重量%に対して滑沢剤及び溶解補助剤の比率はそれぞれ約1重量%未満で充分であり、これらの粉末を均一に混合した後、乾式造粒法などにより調製されたものである。

【0007】主としてテオフィリンから成る素顆粒に施すコーティング層を形成するためのコーティング剤はエタノールのような低級アルコール中に疎水性物質を3～10重量%、好ましくは3～8重量%、可塑性賦形剤を疎水性物質100重量%に対して10～50重量%、好ましくは10～30重量%を混合・分散して調製したもの、または疎水性物質を3～10重量%、好ましくは3～8重量%、腸溶性高分子物質を疎水性物質100重量%に対して5～150重量%、好ましくは10～100重量%、可塑性賦形剤を疎水性物質100重量%に対して10～50重量%、好ましくは10～30重量%を混合・分散して調製したものが使用される。あるいは、市販の水系のエチルセルロース（「アクアコート」旭化成工業（株）、「シュアリス」カラコン社）、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー（「オイドラギットNE」ローム社）、メタアクリル酸コポリマー（「オイドラギットL30D」ローム社）及びヒドロキシプロピルメチルセルロースプタレート（「HP-50、55」信越化学（株））等のコーティング液を使用してもよい。

【0008】疎水性物質としてはエチルセルロース、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマーまたはアミノアルキルメタアクリレートコポリマー等が使用でき、好ましくはエチルセルロースまたはアクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマーが使用できる。可塑性賦形剤としてはクエン酸トリエチル、グリセリン脂肪酸エステル類、セタノール、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、カルナバロウ等が使用でき、好ましくはクエン酸トリエチルまたはセタノールが使用できる。

【0009】腸溶性高分子物質としてはメタアクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースプタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロースまたは酢酸フタル酸セルロース等が使用でき、好ましくは

メタアクリル酸コポリマーまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースプタレートが挙げられる。該コーティング剤を使用して芯物質であるテオフィリン顆粒への被覆層の形成は通常のコーティング方法などにより実施することができ、流動層コーティング法などによりスプレーコーティングすることができる。

【0010】テオフィリン顆粒に被覆するコーティング剤は多層に被覆することができ、二層に被覆することが好ましい。例えば水系のコーティング剤で被覆した顆粒に、更にアルコール系のコーティング剤で被覆すること、あるいは、アルコール系コーティング剤で被覆した上に再度アルコール系コーティング剤で被覆することができるが、水系のコーティング剤で被覆した上にはアルコール系コーティング剤で被覆することが望ましい。この様にして得られた被覆顆粒は、通常素顆粒100重量%に対して5～50重量%、好ましくは10～30重量%の被膜を有している。

【0011】コーティング剤を被覆した被覆顆粒は該被覆顆粒中のテオフィリン100重量%に対して1～25重量%、好ましくは5～15重量%の崩壊性賦形剤と共に打錠して錠剤として使用に供する。また、当該打錠に供する被覆顆粒は、被覆量の異なるもの、被膜の組成や層数の異なるもの等二種類以上の被覆顆粒を混合して用いることができる。崩壊性賦形剤としては、例えばトウモロコシ澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。崩壊性賦形剤は粉体のまま、あるいは乾式造粒法により粒子径が50～1700 μ mの顆粒に成形したものをを用いることができる。

【0012】本発明のテオフィリン徐放性錠剤は *in vitro* において溶出試験を行うと、試験開始後直ちに元の被覆顆粒に崩壊・分散することを特徴とし、テオフィリンは崩壊・分散した被覆顆粒から徐々に溶出し、徐放性を示す。更に、本発明では、テオフィリンは被覆顆粒を打錠した際に被膜に生じる亀裂等の破損部分から主に溶出し、その溶出は、溶出試験における攪拌強度にほとんど影響されず、また打錠圧にほとんど影響されないことを特徴とする。また、テオフィリンの溶出はコーティング剤の組成、コーティング剤の被覆量および被覆量の異なる被覆顆粒の混合比を変えることにより適当な速度に調節することができる。

【0013】本発明のテオフィリン徐放性錠剤は主としてテオフィリンから成る素顆粒に少量のコーティング剤を被覆し、得られた被覆顆粒を少量の崩壊性賦形剤（テオフィリン100重量%に対して1～25重量%）と共に打錠することにより得られ、他の添加剤を必ずしも必要としないことから、得られる錠剤が従来のテオフィリン製剤に比較して小型であるという利点を有する。更に本発明のテオフィリン徐放性錠剤は適宜にテオフィリン

の溶出速度を調節することが容易であるため、実際にヒトに投与した際に投与直後のテオフィリン血中濃度の過度の上昇を抑制し、速やかに至適血中濃度へ到達せしめ、長時間に亘りテオフィリンの安定した有効血中濃度を維持するようなテオフィリン徐放性錠剤の製剤設計が容易であり、投与回数を1日1～2回にすることができる。

【0014】

【実施例】実施例1

(1) テオフィリン粉末2000g、ラウリル硫酸ナトリウム20g、ステアリン酸カルシウム20gを均一に混合し、乾式造粒法により造粒して素顆粒とした。造粒後、整粒して16～32メッシュの素顆粒約1800gを得た。

【0015】(2)(1)で得られた素顆粒400gに、市販のエチルセルロースの水系コーティング剤(アクアコート(旭化成工業(株)))およびクエン酸トリエチルを用いた以下の組成のコーティング剤200gを流動層造粒コーティング装置で被覆し、被覆顆粒を調製した。

組成	重量(%)
エチルセルロース	17.4
セタノール	1.8
ラウリル硫酸ナトリウム	0.8
クエン酸トリエチル	6.0
蒸留水	74.0
合計	100.0

(3)(1)で得た素顆粒400gを用い、(2)と同様にしてコーティング剤400gを噴霧し、被覆顆粒を調製した。

(4)(1)で得た素顆粒400gを用い、(2)と同様にしてコーティング剤700gを噴霧し、被覆顆粒を調製した。

【0016】(5)(2)で得られた被覆顆粒300gを用い、以下の組成のコーティング剤450gを流動層造粒コーティング装置で更に被覆し、二層に被覆した被覆顆粒を調製した。

組成	重量(%)
エチルセルロース	10.0
セタノール	2.0
蒸留水	8.0
エタノール	80.0
合計	100.0

【0017】(6)(3)で得た被覆顆粒300gを用い、(5)と同様にしてコーティング剤450gを噴霧し、二層に被覆した被覆顆粒を調製した。

(7)(4)で得た被覆顆粒300gを用い、(5)と同様にしてコーティング剤450gを噴霧し、二層に被覆した被覆顆粒を調製した。

(8) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース500

g、ステアリン酸カルシウム5gを均一に混合し、乾式造粒法により造粒して顆粒とした。造粒後、整粒して16～32メッシュの顆粒200gを得た。

【0018】(9)(5)で得た被覆顆粒284gおよび(8)で得た顆粒30gを均一に混合した後、異型杵を用いて1.5tで打錠し、重量523mg、長径13mm、短径6.5mm、厚さ5.95mmの錠剤(A-1.5錠剤)を得た。

(10)(6)で得た被覆顆粒300gおよび(8)で得た顆粒30gを均一に混合した後、異型杵を用いて1.5tで打錠し、重量550mg、長径13mm、短径6.5mm、厚さ6.25mmの錠剤(B-1.5錠剤)を得た。

(11)(7)で得た被覆顆粒335gおよび(8)で得た顆粒30gを均一に混合した後、異型杵を用いて1.5tで打錠し、重量608mg、長径13mm、短径6.5mm、厚さ7.02mmの錠剤(C-1.5錠剤)を得た。

【0019】実施例2

実施例1(7)で得た被覆顆粒および実施例1(8)で得た顆粒を用い、実施例(11)と同様にして、打錠圧を1.0t、2.0tに変えて打錠し、各錠剤(C-1.0錠剤、C-2.0錠剤)を得た。

【0020】実施例3

実施例1(4)で得た被覆顆粒107g、および実施例1(8)で得た顆粒10gを均一に混合した後、異型杵を用いて1.5tで打錠し、重量584mg、長径13mm、短径6.5mm、厚さ6.73mmの錠剤(D-1.5錠剤)を得た。

【0021】実施例4

実施例1(4)で得た被覆顆粒、および実施例1(8)で得た顆粒を用い、実施例3と同様にして、打錠圧を1.0t、2.0tに変えて打錠し、各錠剤(D-1.0錠剤、D-2.0錠剤)を得た。

【0022】実施例5

(1)実施例1(1)で得た素顆粒300gを用い、実施例1(2)と同様にしてコーティング剤100gを噴霧し、被覆顆粒を得た。

(2)(1)で得た被覆顆粒300gを用い、実施例1(5)と同様にしてコーティング剤390gを噴霧し、二層に被覆した被覆顆粒を調製した。

(3)(2)で得た被覆顆粒182g、および実施例1(8)で得た顆粒20gを均一に混合した後、異型杵を用いて1.5tで打錠し、重量506mg、長径13mm、短径6.5mm、厚さ5.57mmの錠剤(E-1.5錠剤)を得た。

【0023】実施例6

(1)実施例1(1)で得られた素顆粒300gを用い、実施例1(2)と同様にしてコーティング剤360gを噴霧し、被覆顆粒を得た。

(2) (1) で得た被覆顆粒 300 g を用い、実施例 1 (5) と同様にしてコーティング剤 390 g を噴霧し、二層に被覆した被覆顆粒を調製した。

(3) (2) で得た被覆顆粒 210 g、および実施例 1 (8) で得た顆粒 20 g を均一に混合した後、異型杵を用いて 1.5 t で打錠し、重量 575 mg、長径 13 mm、短径 6.5 mm、厚さ 6.53 mm の錠剤 (F-1.5 錠剤) を得た。

【0024】実施例 7

実施例 5 (2) で得た被覆顆粒 91.1 g、実施例 6 (2) で得た被覆顆粒 105 g、および実施例 1 (8) で得た顆粒 20 g を均一に混合した後、異型杵を用いて 1.5 t で打錠し、重量 541 mg、長径 13 mm、短径 6.5 mm、厚さ 6.01 mm の錠剤 (G-1.5 錠剤) を得た。

【0025】実施例 8

(1) テオフィリン粉末 1500 g、ステアリン酸カルシウム 15 g を均一に混合し、乾式造粒法により造粒して素顆粒とした。造粒後、16~32 メッシュの素顆粒約 1300 g を得た。

(2) (1) で得られた素顆粒 500 g に、アクアコート、オイドラギット L30D-55 およびクエン酸トリエチルを用いた以下の組成のコーティング剤 300 g を流動層造粒コーティング装置で被覆し、被覆顆粒を調製した。

組成 重量 (%)

組成	重量 (%)
エチルセルロース	12.2
セタノール	1.3
ラウリル硫酸ナトリウム	0.6
メタアクリル酸コポリマー	2.0
クエン酸トリエチル	4.8
蒸留水	79.1
合計	100.0

(5) (3) で得た被覆顆粒 400 g を用い、(4) と同様にしてコーティング剤 300 g を噴霧し、二重に被覆した被覆顆粒を調製した。

【0028】(6) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 300 g、ステアリン酸カルシウム 3 g を用い、実施例 1 (8) と同様にして 16~32 メッシュの顆粒 100 g を得た。

(7) (4) で得られた被覆顆粒 91.6 g および (6) で得た顆粒 10 g を均一に混合した後、円形杵を用いて重量 254.0 mg、直径 8 mm、厚さ 5.29 mm の錠剤 (H 錠) を得た。

(8) (5) で得られた被覆顆粒 89.3 g および (6) で得た顆粒 10 g を均一に混合した後、円形杵を用いて重量 248.3 mg、直径 8 mm、厚さ 5.24 mm の錠剤 (I 錠) を得た。

【0029】試験例 1

第 13 改正日本薬局方 (以下「日局」と省略) 溶出試験

エチルセルロース	11.6
セタノール	1.2
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5
メタアクリル酸コポリマー	2.7
クエン酸トリエチル	4.8
蒸留水	79.2
合計	100.0

【0026】(3) (1) で得た素顆粒 500 g を用い、アクアコート、オイドラギット L30D-55 およびクエン酸トリエチルを用いた以下の組成のコーティング剤 300 g を流動層造粒コーティング装置で被覆し、被覆顆粒を調製した。

組成	重量 (%)
エチルセルロース	12.2
セタノール	1.3
ラウリル硫酸ナトリウム	0.6
メタアクリル酸コポリマー	2.0
クエン酸トリエチル	4.8
蒸留水	79.1
合計	100.0

【0027】(4) (2) で得られた被覆顆粒 400 g を用い、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-50)、セタノールを用いた以下の組成のコーティング剤 300 g を流動層造粒コーティング装置でさらに被覆し、二重に被覆した被覆顆粒を調製した。

組成	重量 (%)
エチルセルロース	5.3
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.7
セタノール	0.8
蒸留水	11.2
エタノール	80.0
合計	100.0

法の第 2 法 (パドル法) に従い、実施例により作成した錠剤を試料として日局崩壊試験法第 2 液 (以下「日局 2 液」と省略) を用いて溶出試験を行った。試験開始後、経時的に各試料の溶出液を採取した。採取液は 0.1 N 塩酸で希釈後、271 nm における吸光度を測定し、溶出率を算出し、この結果を図 1~図 4 に示した。図 1 の結果より、本発明の製剤はコーティング剤の被覆量が多いほど溶出率が低いことが解り、図 2 及び図 3 の結果より、二重にコーティングした製剤 (C-1.0~C-2.0 錠剤) と一重にコーティングした製剤 (D-1.0~D-2.0 錠剤) との溶出速度を比較した場合、前者の方が溶出率が低く、更にパドルの回転数、即ち攪拌強度の影響および打錠圧による影響を受けにくいことが認められた。また、図 4 の結果より、被覆量の異なる二種類の被覆顆粒を混合して調製した錠剤 (G-1.5 錠剤) の溶出速度は、それぞれ単一の被覆顆粒のみから調製した錠剤 (E-1.5, F-1.5 錠剤) の溶出速度から予測した曲線と殆ど一致

した。従って、被覆量の異なる被覆顆粒を混合して錠剤を調製することにより、目的の溶出速度の調節が可能ながことが認められた。

【0030】試験例2

試験例1と同様に日局溶出試験法の第2法に従い、実施例より作成した錠剤（H錠およびI錠）を試料として日局崩壊試験法第1液（以下日局1液）及び日局第2液を用いて溶出試験を行った。試験例1と同様にして溶出率を算出し、この結果を図5に示した。図5の結果より、H錠は日局1液のときよりも日局2液のときの方がテオフィリンの溶出速度が速くなったが、I錠は日局1液と日局2液とではほとんど同様の溶出挙動であった。即ち、アクアコートとオイドラギットL30D-55の組成比を変化させることによりテオフィリンの溶出挙動を任意に変化させることが可能なため、被覆素材の組成比を変化させることにより胃および小腸内において同様の溶出速度とすることや、胃よりも小腸内においてテオフィリンの溶出速度を速くし、消化管内において完全にテオフィリンを溶出させ、バイオアベイラビリティを高くすることが期待できる。

【0031】

【発明の効果】本発明に係るテオフィリンの徐放性錠剤は、製造時の打錠圧による影響、あるいは溶出試験時の攪拌強度による影響を受けにくく、安定したテオフィリンの溶出速度を有する。さらに、テオフィリンの溶出速

度は、被膜の組成や被覆量の異なる二種以上の被覆顆粒の混合比により、目的とする溶出速度に適宜調節することが可能であり、容易に1日1～2回投与型製剤の製剤設計が可能である。また、従来のマルチプルユニットタイプの錠剤に比べ、比較的簡単な製剤処方で調製することができ、且つ、崩壊性賦形剤以外の添加剤を必ずしも必要としないことから小型の錠剤とすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1で得られたA-1.5錠剤～C-1.5錠剤の溶出試験（第2法、50回転、日局2液）の結果を示したグラフである。

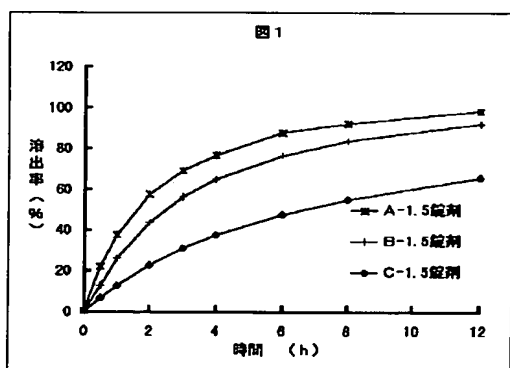
【図2】 実施例2及び実施例4で得られた各々の錠剤の溶出試験（第2法、50回転、日局2液）の結果を示したグラフである。

【図3】 実施例1および実施例3で得られたC-1.5錠剤、D-1.5錠剤の溶出試験（第2法、50及び100回転、日局2液）の結果を示したグラフである。

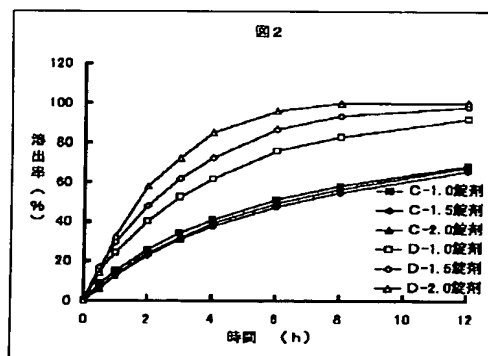
【図4】 実施例5～7で得られたE-1.5錠剤、F-1.5錠剤およびG-1.5錠剤の溶出試験（第2法、50回転、日局2液）の結果、およびE-1.5錠剤とF-1.5錠剤の溶出試験結果から予測したG-1.5錠剤の溶出挙動を示したグラフである。

【図5】 実施例8で得られたH錠剤及びI錠剤の溶出試験（第2法、50回転、日局1液および日局2液）の結果を示したグラフである。

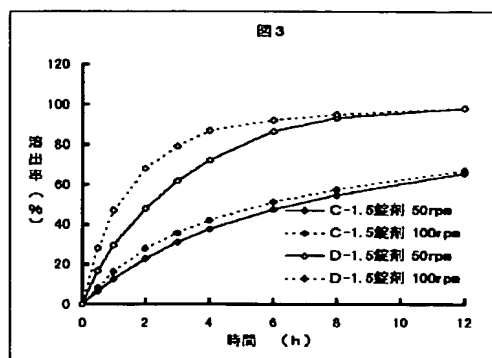
【図1】



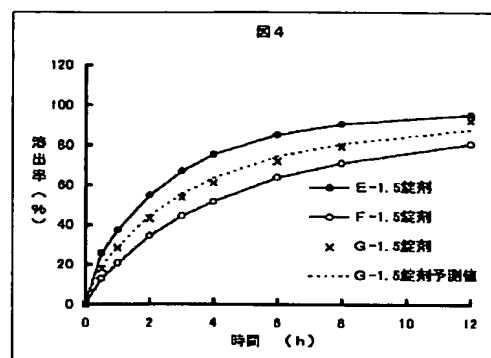
【図2】



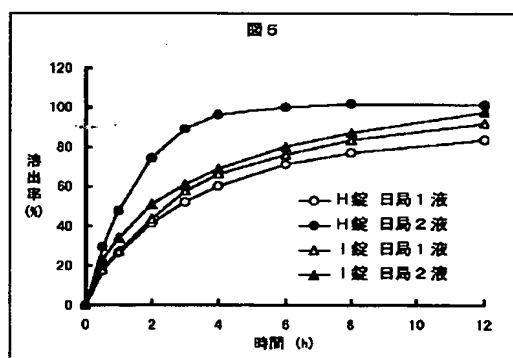
【図3】



【図4】



【図5】





US006426091B1

(12) **United States Patent**
Okumura et al.(10) **Patent No.: US 6,426,091 B1**
(45) **Date of Patent: Jul. 30, 2002**(54) **SUSTAINED-RELEASE THEOPHYLLINE
TABLET**(75) **Inventors: Mutsuo Okumura; Minoru
Kamakura; Masaaki Sunohara, all of
Omiya (JP)**(73) **Assignee: Nikken Chemicals Co., Ltd., Tokyo
(JP)**(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.(21) **Appl. No.: 09/509,322**(22) **PCT Filed: Sep. 21, 1998**(86) **PCT No.: PCT/JP98/04247**

§ 371 (c)(1),

(2), (4) **Date: Mar. 21, 2000**(87) **PCT Pub. No.: WO99/16448****PCT Pub. Date: Apr. 8, 1999**(30) **Foreign Application Priority Data**

Sep. 30, 1997 (JP) 9-281172

Aug. 21, 1998 (JP) 10-235406

(51) **Int. Cl.⁷ A61K 9/22; A61K 9/28;
A61K 9/32; A61K 9/30**(52) **U.S. Cl. 424/468; 424/464; 424/465;
424/490; 424/495; 424/497; 424/474; 424/482**(58) **Field of Search 424/464, 465,
424/490, 494, 495, 497, 486, 487**(56) **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,860,733 A	1/1975	Morse et al.	426/302
4,590,062 A	5/1986	Jang	424/19
4,692,337 A	9/1987	Ukigaya et al.	
5,169,642 A	12/1992	Brinker et al.	424/488
5,268,182 A	12/1993	Brinker et al.	424/488
5,593,690 A *	1/1997	Akiyama et al.	424/457

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

JP	56-122311	9/1981
JP	57-53325	11/1982
JP	2 138210	5/1990
JP	3 190817	8/1991
JP	3 193733	8/1991
JP	3 193734	8/1991
JP	6 293635	10/1994
JP	07 29927	4/1995

* cited by examiner

Primary Examiner—Thurman K. Page**Assistant Examiner**—Rachel M. Bennett(74) **Attorney, Agent, or Firm**—Christie, Parker & Hale,
LLP(57) **ABSTRACT**

A theophylline sustained release tablet obtained by coating core granules composed mainly of theophylline with a layer of a coating film composed of a hydrophobic material and a plastic excipient and optionally containing an enteric polymer material to form coated granules and then by compressing the coated granules together with a disintegrating excipient.

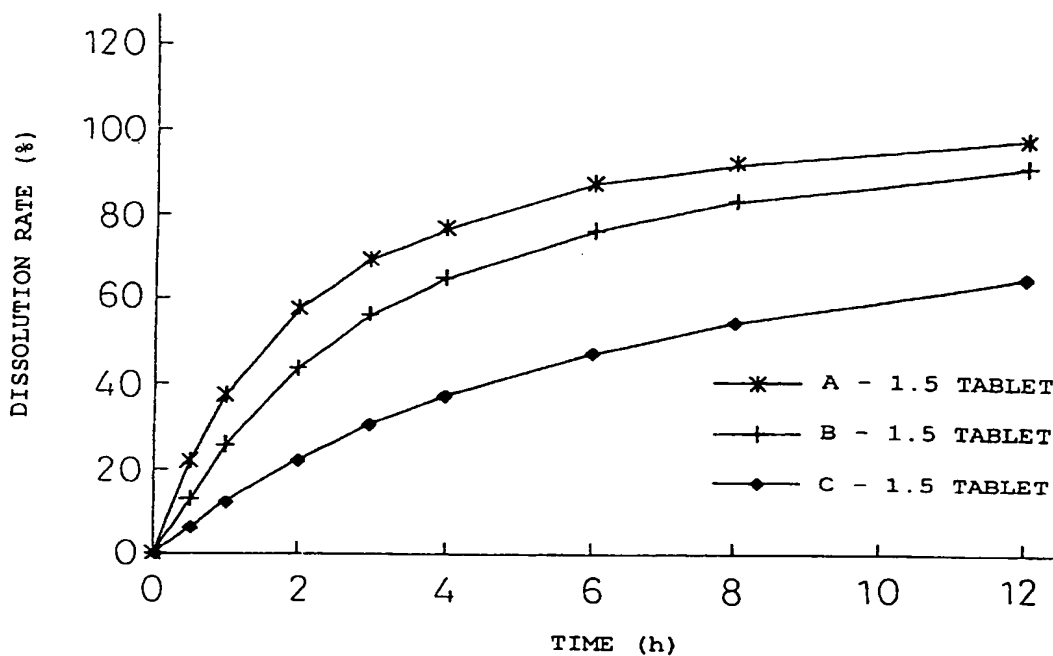
13 Claims, 3 Drawing Sheets

Fig.1

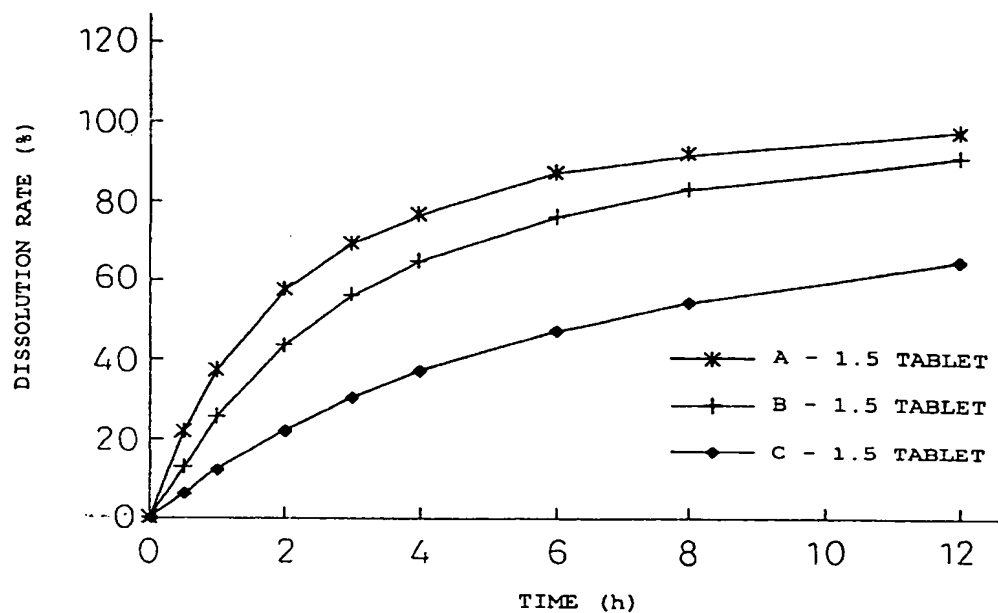


Fig.2

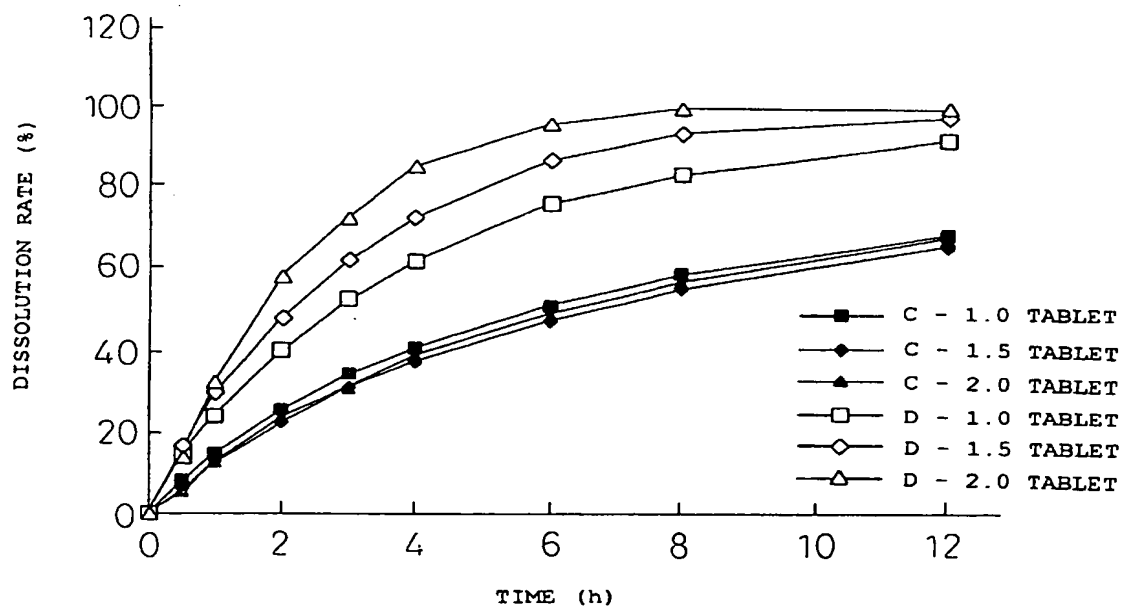


Fig. 3

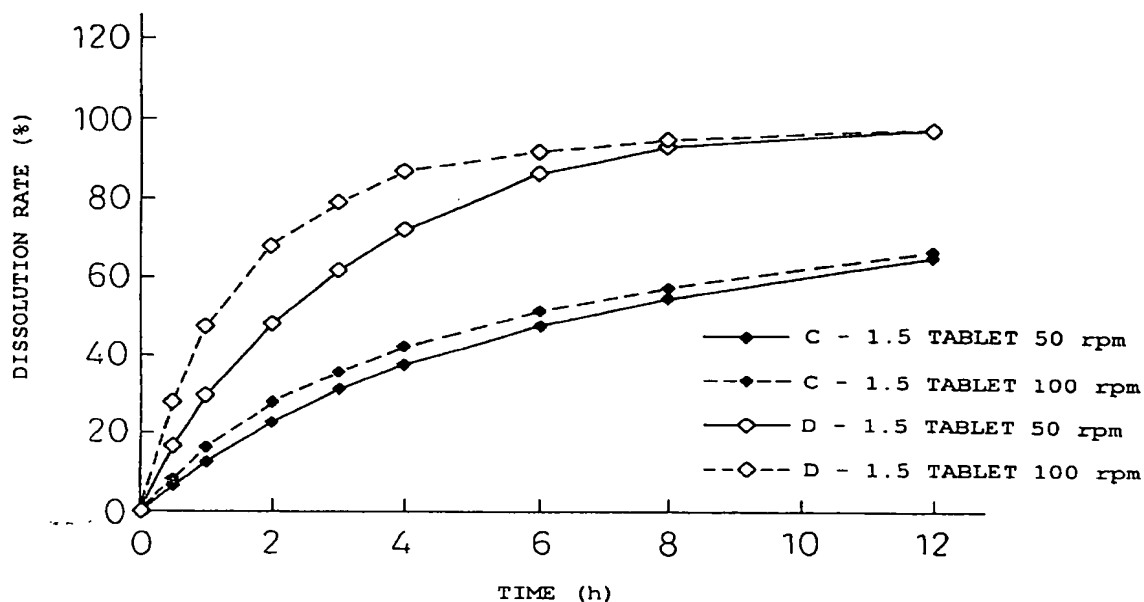


Fig. 4

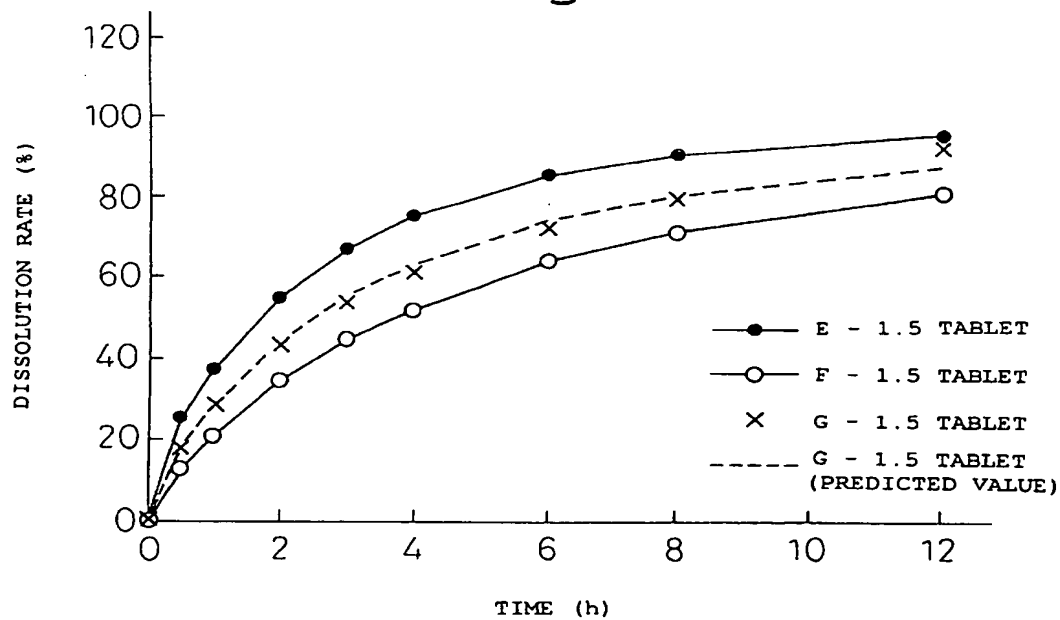
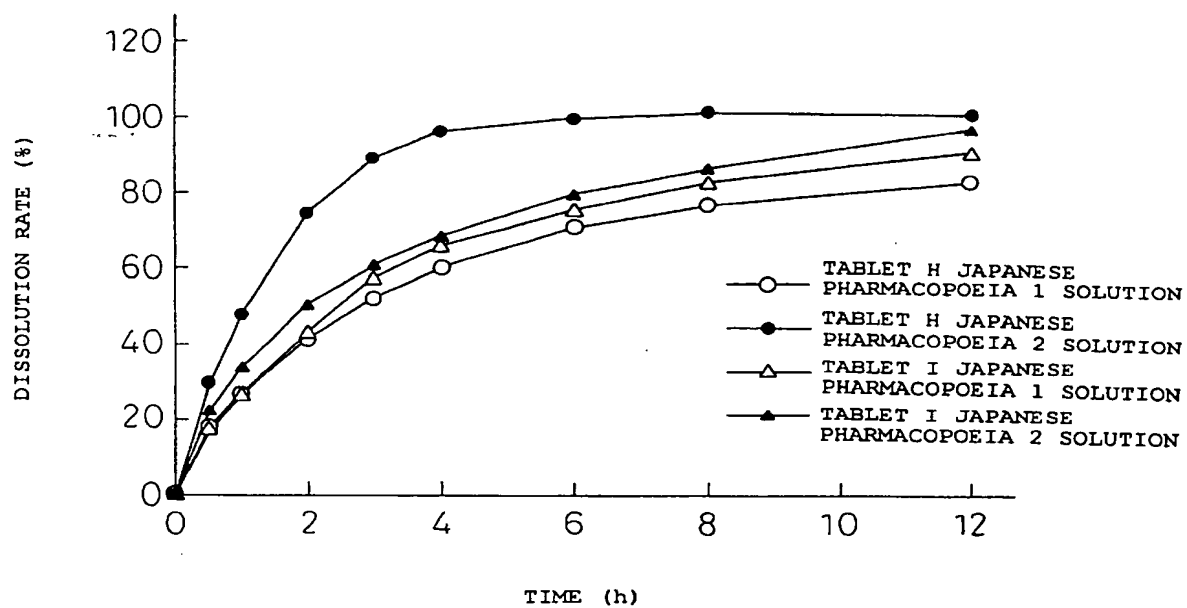


Fig. 5



1

SUSTAINED-RELEASE THEOPHYLLINE TABLET

This application is a 371 of PCT/JP98/04247 filed Sep. 21, 1998.

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a theophylline sustained release tablet and, more specifically it relates to a multi unit type sustained release tablet.

BACKGROUND ART

Theophylline is a useful medicine frequently used as an agent for treating symptoms of bronchial asthma. It is known in the art that its range of effective blood level is about 10 to 20 $\mu\text{g/ml}$. However, if the concentration of theophylline in the blood exceeds 20 $\mu\text{g/ml}$, it is pointed out that serious side effects sometimes appear with regard to the cardiovascular system and the central nervous system. Further, there is a large difference in blood levels among individuals. Various conditions (e.g., cardiac insufficiency, liver and kidney disease, etc.), age differences, smoking, etc. also have large effects. Further, theophylline has a short biological half-life of about 6 hours for adults. In order to maintain the effective blood level, four times doses per day have been considered necessary. However, such frequent dosage is troublesome to patients, reduces patient compliance, and causes the state of the disease to become worse. In particular, attacks of bronchial asthma often occur at daybreak. It is not possible to sufficiently prevent such attacks with just ingestion before going to bed, and therefore, repeat ingestion close to daybreak is necessary. Thus, in the past, continuous effort has been made to develop a sustained release type theophylline formulation. Several formulations are already available on the market.

Among the theophylline sustained release formulations known up to now, there have been those of the type dispersing the medicament in a matrix composed of an insoluble synthetic resin or lipid (for example, Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No. 56-122311, U.S. Pat. No. 4,590,062, etc.), those having a structure where beads having various types of different release rates are contained in capsules or tablets and these beads are formed with alternative layers of active ingredients and layers of insoluble lipid around a core (for example, U.S. Pat. No. 3,860,733), etc. Among these theophylline sustained release formulations, there are those which are already marketed, but each has defects which cannot be ignored in actual use. None of these types can be said to be perfected yet as sustained release formulations.

That is, the former types of formulations had the defect that, since the ratio of the vehicle and excipient for the dispersion of the medicament reached as high as 50% or more, a reduction in the content of the medicament and an increase in the size of the tablet could not be avoided and, further, the medicament was not released perfectly. Further, the latter types of formulations had the defect that they required a high degree of skill, since the complicated operations are necessary for the formulation thereof, and therefore, the manufacturing costs also became high.

The present inventors previously proposed sustained release formulations for theophylline in Japanese Examined Patent Publication (Kokoku) No. 57-53325, Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No. 3-193733, and Japanese Examined Patent Publication (Kokoku) No. 07-29927.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, the present invention is to provide a formulation of a multi unit type for which those dose a day is sufficient and for which formulation is easy.

2

The present inventors engaged in intensive study to achieve the above-mentioned object of the present invention and, as a result, found that it is possible to make the size of the tablet smaller than the conventional theophylline formulations and further to obtain a tablet having a superior sustained release effect whereby the present invention is completed.

Thus, in accordance with the present invention, there is provided a theophylline sustained release tablet characterized in the core granules composed mainly of theophylline are made into coated granules coated with at least one coating film layer composed of a hydrophobic material and a plastic excipient and, optionally, containing an enteric polymer material and the coated granules are then compressed together with a disintegrating excipient.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The present invention will now be described in further detail with reference to the attached drawings.

FIG. 1 is a graph showing the results of dissolution test of a tablet A-1.5 to a tablet C-1.5 obtained in Example 1 (second method, 50 revolutions, Japanese Pharmacopoeia 2 solution).

FIG. 2 is a graph showing the results of dissolution test of tablets obtained in Example 2 and Example 4 (i.e., the second method, 50 revolutions, Japanese Pharmacopoeia 2 solution).

FIG. 3 is a graph showing the results of dissolution testing of a tablet C-1.5 and a tablet D-1.5 obtained in Example 1 and Example 3 (i.e., the second method, 50 and 100 revolutions, Japanese Pharmacopoeia 2 solution).

FIG. 4 is a graph showing the results of dissolution testing of a tablet E-1.5, a tablet F-1.5, and a tablet G-1.5 obtained in Examples 5 to 7 (i.e., second method, 50 revolutions, Japanese Pharmacopoeia 2 solution) and a graph of the dissolution behavior of the tablet G-1.5 predicted from the results of the dissolution testing of the tablet E-1.5 and tablet F-1.5.

FIG. 5 is a graph showing the results of dissolution test of a tablet H and a tablet I obtained in Example 8 (i.e., second method, 50 revolutions, Japan Pharmacopoeia 1 solution and Japanese Pharmacopoeia No. 2 solution).

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The core granules composed mainly of theophylline used in the present invention are those where the major part of the core granules is composed of theophylline and the relative hardness is high, preferably those having a particle size of 50 to 1700 μm , more preferably 355 to 1400 μm , more preferably 425 to 1000 μm . The core granules are specifically composed of theophylline, a lubricant such as magnesium stearate, calcium stearate, light anhydrous silicic acid, and hydrous silicon dioxide, and a dissolution aid such as sodium laurosulfate, a sucrose fatty acid ester, and glyceryl monostearate and have ratios of the lubricant and dissolution aid based upon 100 parts by weight of theophylline of respectively less than about 1 part by weight. The core granules composed mainly of theophylline may be prepared by homogeneously mixing these powders and then applying a general dry granulation method, etc.

In accordance with the present invention, the coating agent for forming the coating film or the coating layer coating the core granules composed mainly of theophylline may be prepared by mixing and dispersing into 100 parts by

3

weight of a solvent such as a lower alcohol (e.g., ethanol) a hydrophobic material in an amount of preferably 3 to 10 parts by weight, more preferably 3 to 8 parts by weight, and a plastic excipient in an amount, based upon 100 parts by weight of the hydrophobic material, of preferably 10 to 50 parts by weight, more preferably 10 to 30 parts by weight or may be prepared by mixing and dispersing into 100 parts by weight of a solvent such as a lower alcohol, a hydrophobic material in an amount of preferably 3 to 10 parts by weight, more preferably 3 to 8 parts by weight, an enteric polymer material in an amount, based upon 100 parts by weight of the hydrophobic material, of preferably 5 to 150 parts by weight, more preferably 10 to 100 parts by weight, and a plastic excipient in an amount, based upon 100 parts by weight of the hydrophobic material, of preferably 10 to 50 parts by weight, more preferably 10 to 30 parts by weight. Alternatively, commercially available aqueous ethylcellulose (Aquacoat®, Asahi Kasei or Surelease®, Colorcon), ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer (Eudragit NE®, Rohm), a methacrylate copolymer (Eudragit L30D®, Rohm), and hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HP-50, 55, Shinetsu Chemical), and other coating solutions may be used.

As the hydrophobic material used in the coating solution, for example, ethylcellulose, an ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer, aminoalkyl-methacrylate copolymer, etc. may be mentioned, preferably ethylcellulose or an ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer may be mentioned.

As the plastic excipient, for example, triethyl citrate, a glyceryl fatty acid ester, cetanol, hardened castor oil, hardened rapeseed oil, carnauba wax, etc. may be used, preferably triethyl citrate or cetanol may be used.

As the enteric polymer material, for example, a methacrylate copolymer, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, carboxymethylethylcellulose, or cellulose acetophthalate, etc. may be used, preferably a methacrylate copolymer or hydroxypropylmethylcellulose phthalate may be mentioned.

In accordance with the present invention, to form a coating layer on the core material, that is, theophylline core granules, using the above coating agent, it is possible to use a known ordinary coating method etc., for example, it is possible to spray coat using a fluid bed coating method etc.

The coating agent for coating the theophylline core granules may be coated in one or more layers. In general, it is preferable to coat two layers. Note that, in coating, for example, it is possible to further coat the granules coated with a water-base coating agent with an alcohol-base coating agent or coat by an alcohol-base coating agent and then again coat by an alcohol-base coating agent. It is preferable to coat by a water-base coating agent and then coat by an alcohol-base coating agent. The coated granules obtained in this way have a coating of a preferably 5 to 50 parts by weight, more preferably 10 to 30 parts by weight, based upon 100 parts by weight of theophylline core granules.

The coated granules obtained by coating with a coating agent in this way are compressed for use as tablets by a general method together with a disintegrating excipient in an amount of preferably 1 to 25 parts by weight, more preferably 5 to 15 parts by weight, based upon 100 parts by weight of the theophylline in the coated granules. Further, the coated granules used for the tableting may be composed of mixtures of two or more types of different coated granules such as those with different amounts of coating and those with different compositions of coatings or number of layers. As the disintegrating excipient capable of using in the

4

present invention, for example, corn starch, low substituted hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, sodium carboxymethyl starch, etc. The disintegrating excipient may be used in the powder state or formed into granules of a particle size of 50 to 1700 μm by for example a dry-granulation method etc.

The theophylline sustained release tablet according to the present invention is characterized in that, when subjected to in-vitro dissolution testing, it disintegrates into the original coated granules and disperses immediately after the start of the test. The theophylline is gradually dissolved from the disintegrated and dispersed coated granules to exhibit a sustained release action. Further, in the theophylline sustained release tablet of the present invention, the theophylline is mainly dissolved from the fractures and other broken parts formed in the coating when the coated granules are compressed. This dissolution is not affected much at all by the strength of the stirring in the dissolution testing and is not affected much at all by the compression pressure. Further, the dissolution of the theophylline from the theophylline sustained release tablet according to the present invention can be adjusted to a suitable rate by changing the composition of the coating agent, the amount of coating of the coating agent, and the ratio of mixture of coated granules with different coating amounts.

The theophylline sustained release tablet according to the present invention is obtained by coating core granules composed mainly of theophylline with a small amount of a coating agent and tableting the obtained coated granules with a small amount of a disintegrating excipient (for example, 1 to 25 parts by weight based upon 100 parts by weight of theophylline). Other additives are not necessarily required, so there is the advantage that the obtained tablets are smaller in size compared with conventional theophylline formulations.

Further, the theophylline sustained release tablet according to the present invention is easy to suitably control in the speed of dissolution of the theophylline, so when actually administered to humans, it is easy to design a theophylline sustained released tablet which can suppress an excessive rise in the blood level of the theophylline right after administration, make the optimal blood level be reached quickly, and maintain a stable effective blood level of the theophylline over a long time and possible to make the number of doses one to two times per day.

EXAMPLES

The present invention will now be explained in further detail below using Examples, but the scope of the present invention is not of course limited to these Examples.

Example 1

(1) 2000 g of theophylline powder, 20 g of sodium laurylsulfate, and 20 g of calcium stearate were mixed homogeneously and the mixture was granulated by a dry-granulation method to form the core granules. After granulation, the granules were milled to obtain about 1800 g of core granules having a size of 16 to 32 mesh.

(2) 200 g of a coating agent having the following composition using a commercially available aqueous coating agent of ethylcellulose (i.e., Aquacoat®, Asahi Kasei) and triethyl citrate was coated by a fluid-bed granulation coating machine on 400 g of the core granules obtained in (1) to prepare the coated granules.

5

Composition	Weight (%)
Ethylcellulose	17.4
Cetanol	1.8
Sodium laurylsulfate	0.8
Triethyl citrate	6.0
Distilled water	74.0
(Total)	100.0

(3) In the same way as (2), 400 g of the coating agent was sprayed onto 400 g of the core granules obtained in (1) to prepare coated granules.

(4) In the same way as (2), 700 g of a coating agent was sprayed onto 400 g of the core granules obtained in (1) to prepare the coated granules.

(5) 450 g of a coating agent having the following composition was further coated, by a fluid bed granulation coating machine, on 300 g of the coated granules obtained in (2) to prepare coated granules coated with two layers.

Composition	Weight (%)
Ethylcellulose	10.0
Cetanol	2.0
Distilled water	8.0
Ethanol	80.0
(Total)	100.0

(6) In the same way as (5), 450 g of a coating agent was sprayed onto 300 g of the coated granules obtained in (3) to prepare coated granules coated with two layers.

(7) In the same way as (5), 450 g of a coating agent was sprayed onto 300 g of the coated granules obtained in (4) to prepare coated granules coated with two layers.

(8) 500 g of low substituted hydroxypropylcellulose and 5 g of calcium stearate were homogeneously mixed and granulated by a dry-granulation method to prepare granules. After granulation, the granules were milled to obtain 200 g of granules having a size of 16 to 32 mesh.

(9) 284 g of the coated granules obtained in (5) and 30 g of the granules obtained in (8) were homogeneously mixed, then the mixture was compressed at 1.5 t using an irregular shaped punch to obtain tablets having a weight of 523 mg, a long diameter of 13 mm, a short diameter of 6.5 mm, and a thickness of 5.95 mm (i.e., tablet A-1.5).

(10) 300 g of the coated granules obtained in (6) and 30 g of the granules obtained in (8) were homogeneously mixed, then the mixture was compressed at 1.5 t using an irregular shape punch to obtain tablets having a weight of 550 mg, a long diameter of 13 mm, a short diameter of 6.5 mm, and a thickness of 6.25 mm (i.e., tablet B-1.5).

(11) 335 g of the coated granules obtained in (7) and 30 g of the granules obtained in (8) were homogeneously mixed, then the mixture was compressed at 1.5 t using an irregular shape punch to obtain tablets having a weight of 608 mg, a long diameter of 13 mm, a short diameter of 6.5 mm, and a thickness of 7.02 mm (i.e., tablet C-1.5).

Example 2

The coated granules obtained in (7) of Example 1 and the granules obtained in (8) of Example 1 were used in the same

6

way as in (11) of Example 1 and compressed changing the compression pressure to 1.0 t and 2.0 t to obtain tablets (i.e., tablet C-1.0 and tablet C-2.0).

Example 3

107 g of the coated granules obtained in (4) of Example 1 and 10 g of the granules obtained in (8) in Example 1 were homogeneously mixed, then the mixture compressed at 1.5 t using an irregular shape punch to obtain tablets having a weight of 584 mg, a long diameter of 13 mm, a short diameter of 6.5 mm, and a thickness of 6.73 mm (i.e., tablet D-1.5).

Example 4

The coated granules obtained in (4) of Example 1 and the granules obtained in (8) of Example 1 were used in the same way as in Example 3 and tableted changing the compression pressure to 1.0 t and 2.0 t to obtain tablets (i.e., tablet D-1.0 and tablet D-2.0).

Example 5

(1) In the same way as in (2) of Example 1, 100 g of a coating agent was sprayed onto 300 g of the core granules obtained in (1) of Example 1 to prepare coated granules.

(2) In the same way as in (5) of Example 1, 390 g of a coating agent was sprayed onto 300 g of the coated granules obtained in (1) to prepare coated granules coated with two layers.

(3) 182 g of the coated granules obtained in (2) and 20 g of the granules obtained in (8) of Example 1 were homogeneously mixed, then the mixture was compressed at 1.5 t using an irregular shape punch to obtain tablets having a weight of 506 mg, a long diameter of 13 mm, a short diameter of 6.5 mm, and a thickness of 5.57 mm (i.e., tablet E-1.5).

Example 6

(1) In the same way as in (2) of Example 1, 360 g of a coating agent was sprayed onto 300 g of the core granules obtained in (1) of Example 1 to prepare coated granules.

(2) In the same way as in (5) of Example 1, 390 g of a coating agent was sprayed onto 300 g of the coated granules obtained in (1) to prepare coated granules coated with two layers.

(3) 210 g of the coated granules obtained in (2) and 20 g of the granules obtained in (8) of Example 1 were homogeneously mixed, then the mixture was compressed at 1.5 t using an irregular shape punch to obtain tablets having a weight of 575 mg, a long diameter of 13 mm, a short diameter of 6.5 mm, and a thickness of 6.53 mm (i.e., tablet F-1.5).

Example 7

91.1 g of the coated granules obtained in (2) of Example 5, 105 g of the coated granules obtained in (2) of Example 6, and 20 g of the granules obtained in (8) of Example 1 were homogeneously mixed, then the mixture was compressed at 1.5 t using an irregular shape punch to obtain tablets having a weight of 541 mg, a long diameter of 13 mm, a short diameter of 6.5 mm, and a thickness of 6.01 mm (i.e., tablet G-1.5).

Example 8

(1) 1500 g of theophylline powder and 15 g of calcium stearate were homogeneously mixed and the mixture granu-

7

lated by a dry granulation method to prepare core granules. After granulation, about 1300 g of core granules having a size of 6 to 32 mesh was obtained.

(2) 300 g of a coating agent having the following composition using Aquacoat®, Eudragit L30D-550, and triethyl citrate was coated on 500 g of the core granules obtained in (1) by a fluid-bed granulation coating machine to prepare coated granules.

Composition	Weight (%)
Ethylcellulose	11.6
Cetanol	1.2
Sodium laurylsulfate	0.5
Methacrylate copolymer	2.7
Triethyl citrate	4.8
Distilled water	79.2
(Total)	100.0

(3) 300 g of a coating agent having the following composition using Aquacoat®, Eudragit L30D-55®, and triethyl citrate was coated on 500 g of the core granules obtained in (1) by a fluid bed granulation coating

Composition	Weight (%)
Ethylcellulose	12.2
Cetanol	1.3
Sodium laurylsulfate	0.6
Methacrylate copolymer	2.0
Triethyl citrate	4.8
Distilled water	79.1
(Total)	100.0

(4) 300 g of coating agent having the following composition using ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HP-50), and cetanol was further coated on 400 g of the coated granules obtained in (2) by a fluid-bed granulation coating machine to prepare coated granules coated with two layers.

Composition	Weight (%)
Ethylcellulose	5.3
Hydroxypropylmethylcellulose phthalate	2.7
Cetanol	0.8
Distilled water	11.2
Ethanol	80.0
(Total)	100.0

(5) In the same way as in (4), 300 g of a coating agent was sprayed onto 400 g of the coated granules obtained in (3) to prepare coated granules coated with two layers.

(6) 300 g of low substituted hydroxypropylcellulose and 3 g of calcium stearate were used in the same way as in (8) of Example 1 to obtain 100 g of granules having a size of 16 to 32 mesh.

(7) 91.6 g of the coated granules obtained in (4) and 10 g of the granules obtained in (6) were homogeneously mixed, then the mixture was compressed using a circular punch to obtain tablets having a weight of 254.0 mg, a diameter of 8 mm, and a thickness of 5.29 mm (i.e., tablet H).

8

(8) 89.3 g of the coated granules obtained in (5) and 10 g of the granules obtained in (6) were homogeneously mixed, then the mixture was compressed using a circular punch to obtain tablets having a weight of 248.3 mg, a diameter of 8 mm, and a thickness of 5.24 mm (i.e., tablet I).

Test Example 1

A dissolution test was performed according to the second method (i.e., paddle method) of the 13th revised Japanese Pharmacopoeia (hereinafter referred to as the "Japanese Pharmacopoeia") dissolution testing method using the tablets prepared by the Examples as samples and using a Japanese Pharmacopoeia disintegration test method No. 2 solution (hereinafter referred to as "Japanese Pharmacopoeia 2 solution"). The effluent of the samples was sampled with the elapse of time after the start of the test. The sampled solutions were measured for absorbance at 271 nm after dilution with 0.1N hydrochloric acid and the dissolution rates were determined. The results are shown in FIG. 1 to FIG. 4.

From the results shown in FIG. 1, it is clear that the formulation of the present invention has a lower dissolution rate, as the amount of the coating agent is increased. From the results shown in FIG. 2 and FIG. 3, it is recognized that, when comparing the dissolution rates of formulations coated with two layers (i.e., tablets C-1.0 to C-2.0) and formulations coated with a single layer (i.e., tablets D-1.0 to D-2.0), the former have lower dissolution rates and further are not so susceptible to the effects of the speed of the paddle, that is, the stirring strength, and the effects of the compression pressure.

Further, from the results of FIG. 4, the dissolution rate of the tablet (i.e., tablet G-1.5) prepared by mixing two types of coated granules with different coating amounts substantially matches the curve predicted from the dissolution rates of the tablets prepared from only single types of coated granules (i.e., tablets E-1.5 and F-1.5). Accordingly, it was recognized that, by mixing coated granule having different coating amounts to prepare the tablets, it is possible to adjust the dissolution rate as desired.

Test Example 2

A dissolution test was performed according to the second method of the Japanese Pharmacopoeia dissolution test method in the same way as in Test Example 1 using the tablets prepared by the Examples (i.e., tablet H and tablet I) as samples and using a Japanese Pharmacopoeia disintegration test method No. 1 solution (hereinafter referred to as "Japanese Pharmacopoeia 1 solution") and Japanese Pharmacopoeia 2 solution. The dissolution rate was determined in the same way as in Test Example 1. The results are shown in FIG. 5.

From the results shown in FIG. 5, the tablet H had a faster dissolution rate of the theophylline with the Japanese Pharmacopoeia 2 solution rather than the Japanese Pharmacopoeia 1 solution. However, the Tablet I exhibited almost the same dissolution behavior with the Japanese Pharmacopoeia 1 solution and Japanese Pharmacopoeia 2 solution. That is, since it is possible to freely change the dissolution behavior of the theophylline by changing the ratio of composition of the Aquacoat® and Eudragit L30D-55®, it can be expected to achieve a similar dissolution rate in the stomach and intestines by changing the ratio of composition to the coating materials or to increase the dissolution rate to the theophylline in the intestines over the stomach so as to make all of the theophylline dissolve in the digestive tract, whereby the bioavailability is increased.

INDUSTRIAL APPLICABILITY

The sustained release tablet of theophylline according to the present invention has a stable dissolution rate of theophylline which is resistant to the effect of the compression pressure at the time of production or the strength of stirring at the time of dissolution testing. Further, the rate of dissolution of the theophylline can be suitably adjusted to the desired dissolution rate by the ratio of mixing of two or more types of coated granules having different compositions of the coating or amounts of coating. Further, it is possible to easily design a formulation of a type for administration once or twice a day. Further, compared with a multiple unit type tablet of the past, it is possible to prepare the tablet by a relatively simple formulation and possible to make a small sized tablet since no additives other than the disintegrating excipient are necessarily required.

What is claimed is:

1. A theophylline sustained release tablet comprising (i) core granules having a theophylline content of 98% or more, (ii) at least one coating film layer composed of a hydrophobic material, and a plastic excipient to form coated granules and (iii) a disintegrating excipient, and coated granules and said disintegrating excipient being compression molded to form the theophylline sustained release tablet, wherein the sustained release action is obtained by the tablet disintegrating into the coated granules that are dispersed immediately and the theophylline is gradually dissolved from the dispersed coated granules.

2. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 1, wherein the coated granules are obtained by coating core granules mainly composed of theophylline coated with at least one layer coating film composed of a hydrophobic material, an enteric polymer material and a plastic excipient.

3. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the core granules mainly composed of theophylline have a high hardness, a particle size of 50 to 1700 μm .

4. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the coated granules are coated with two layers.

5. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the coated granules are a mixture of at least two coated granules having different coating compositions or coating amounts.

6. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the hydrophobic material in the coating is a water insoluble polymer material.

7. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the plastic excipient in the coating is triethyl citrate, glyceryl fatty acid ester, cetanol, hardened castor oil, hardened rapeseed oil, or carnauba wax.

8. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 2, wherein the enteric polymer material in the coating is a methacrylic acid copolymer or hydroxypropylmethylcellulose phthalate.

9. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the amount of the coating in the coated granules is 5 to 50 parts by weight based upon 100 parts by weight of the core granules.

10. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 1 or 2, wherein the amount of the disintegrating excipient is 5 to 15 parts by weight based upon 100 parts by weight of the theophylline.

11. A theophylline sustained release tablet comprising (i) core granules having a theophylline content of 98% or more, (ii) 5 to 50 parts by weight, based upon 100 parts by weight of the core granules, of at least one coating film layer composed of a hydrophobic material and a plastic excipient to form coated granules, and (iii) 1 to 25 parts by weight, based upon parts by weight of theophylline of a disintegrating excipient, and coated granules and said disintegrating excipient being compression molded to form the theophylline sustained release tablet, wherein the sustained release action is obtained by the tablet disintegrating into the coated granules that are dispersed immediately and the theophylline is gradually dissolved from the dispersed coated granules.

12. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 6, wherein the water insoluble polymer material is selected from the group consisting of ethylcellulose, ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymers, and amino alkyl-methacrylate polymers.

13. A theophylline sustained release tablet as claimed in claim 11, wherein the coated granules are obtained by coating core granules mainly composed of theophylline coated with at least one layer coating film composed of a hydrophobic material, an enteric polymer material, and a plastic excipient.

* * * * *

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.